

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-502202

(43) 公表日 平成9年(1997)3月4日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I		
A 6 1 K 31/52	AAH	9454-4C	A 6 1 K 31/52	AAH	
31/045	ACD	9455-4C	31/045	ACD	
31/085		9455-4C	31/085		
31/135		9455-4C	31/135		
31/19	ACG	9455-4C	31/19	ACG	
審査請求 未請求			予備審査請求 有	(全 19 頁)	最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平7-508696	(71) 出願人	ザ、プロクター、エンド、ギャンブル、カンパニー アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、 ワン、プロクター、エンド、ギャンブル、 ブラザ (番地なし)
(86) (22) 出願日	平成6年(1994)8月24日	(72) 発明者	ミトラ、シェカー アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、 デマー、ロード、7305
(85) 翻訳文提出日	平成8年(1996)3月6日	(74) 代理人	弁理士 佐藤 一雄 (外3名)
(86) 国際出願番号	PCT/US94/09582		
(87) 国際公開番号	WO95/07079		
(87) 国際公開日	平成7年(1995)3月16日		
(31) 優先権主張番号	08/117, 389		
(32) 優先日	1993年9月7日		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, BR, CA, CN, J P, PL, RU		

(54) 【発明の名称】 プロピオン酸非ステロイド系抗炎症剤のアミノ酸塩とカフェインを含有した組成物

(57) 【要約】

開始を早めるために十分な量のカフェインと一緒にプロピオン酸非ステロイド系抗炎症剤のあるアミノ酸塩を含んだ組成物の安全有効量を投与することにより改善された鎮痛及び／又は抗炎症効果を与えるための組成物及び方法

【特許請求の範囲】

1. 治療に必要な哺乳動物で開始が早くて高い鎮痛応答を発揮するように適合化され、しかも単位用量投与用に適合化された医薬組成物であって、

a. 鎮痛及び抗炎症上有効な量のプロピオン酸非ステロイド系抗炎症剤のアミノ酸塩、及び

b. 鎮痛応答の開始を早めてそれを高めるために十分な量のカフェイン；
を含んでなる医薬組成物。

2. プロピオン酸誘導体がイブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェン及びチアプロフェンからなる群より選択され、好ましくは上記プロピオン酸誘導体がイブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、インドプロフェン、ピルプロフェンからなる群より選択され、アミノ酸塩がトリエチルアミン、トリプロピルアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、リジン、オルニチン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N-エチルピペリジン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグリカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン及びそれらの混合物からなる群より選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

3. 20～200mgのカフェイン、好ましくは32～150mgのカフェイン、更に好ましくは32～100mgのカフェインを含んでいる、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

4. アミノ酸塩がリジン、オルニチン、アルギニン及びそれらの混合物からなる群より選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

5. プロピオン酸非ステロイド系抗炎症剤のアミノ酸塩のS（+）エナンチオマーを含んでいる、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

6. 5～75mgのS（+）-ケトプロフェンリシネートを含んでいる、請求

項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

7. 50～800mgのS(+)－イブプロフェンリシネートを含んでいる、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

8. 50～800mgのS(+)－ナプロキセンリシネートを含んでいる、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

9. 抗ヒスタミン剤、咳抑制剤、去痰剤及びそれらの混合物からなる群より選択される少なくとも1種の他の活性成分を更に含んでいる、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10. 請求項1～9のいずれか一項に記載の組成物の安全有効量を投与することにより改善された鎮痛及び／又は抗炎症軽減を与える方法。

【発明の詳細な説明】

プロピオン酸非ステロイド系抗炎症剤のアミノ酸塩と
カフェインを含有した組成物

技術分野

本発明は、開始を早めるために十分な量のカフェインと一緒にプロピオン酸非ステロイド系抗炎症剤のあるアミノ酸塩を含んだ組成物の安全有効量を投与することにより改善された鎮痛及び／又は抗炎症効果を与える組成物及び方法に関する。

発明の背景

炎症又は“炎症反応”は、血管透過性亢進、液体蓄積と、炎症領域への炎症細胞の変化群の遊走を含めた、複雑な相互関連生理現象の結果である。炎症の臨床発現には腫脹（浮腫）、局部温度上昇、紅斑及び痛みがある。炎症反応はある細菌、照射、化学剤に対する過敏症、関節炎様症状等を含めたいくつかの原因ファクターのうちいずれかで誘発されうる。炎症反応は体内の一次防御メカニズムであると通常考えられるが、未制御のままだと、過度になって、機能障害を起こすことがある。

炎症及び付随する痛みを抗する上で、非ステロイド系抗炎症剤、解熱剤及び鎮痛剤、特にアスピリン及びアスピリン誘導体を含めたサリチレート類の使用は、容認されている医療行為である。非ステロイド系は、例えば滑液包炎、関節炎等に伴う痛み及び炎症を軽減するために通常用いられる。

痛みはその基本的に主観的な性質のせいで正確に規定できないが、その用語は特定神経終末の刺激に起因する窮迫又は苦痛の感覚に関するものであると通常言える。非常に様々な薬物がヒト及び他の動物で痛みを減少させるために開発され

た；一部はその起点で痛みを除くことに向けられ、他は脳による痛みの知覚を遮断することに向けられている。痛みの感覚を遮断するように考えられた後者の群の薬物の中には、意識消失を起こさずに通常痛みを軽減する鎮痛剤がある。鎮痛剤は2つの主要なカテゴリー：即ちモルヒネ、コデイン、レボルファノールと、モルヒネ様鎮痛剤メペリジン及びメタドンを含めたオピオイド鎮痛剤；アスピリ

ン、イブプロフェン、フェナセチン、アセトアミノフェン、フェニルブタゾン及びインドメタシンのような解熱鎮痛剤に更に分類できる。

これら鎮痛剤の正確な薬理作用は不明であるが、オピオイド鎮痛剤と解熱剤とを容易に区別するある種の効果がある。特に、解熱剤は弱い鎮痛剤であって、末梢神経系でそれらの効果が大きく、そのため行動変化は通常起きない。通常、これらの鎮痛剤は筋肉、関節、腱及び筋膜から派生する痛みのみを軽減し、深部内臓痛に対しては無効である。しかしながら、オピオイド鎮痛剤はすべてのタイプの痛みに対してかなり有効であり、中枢神経系で広域作用を有する。強力な鎮痛剤の他に、麻酔薬としても知られるオピオイドは気分及び他の行動変化にしばしば影響を与える。おそらく、オピオイド鎮痛剤の最も顕著な副作用は、それらの反復使用が耐性と精神的及び身体的依存性に関連しているという事実である。

痛み及び炎症から軽減させる上で有用なイブプロフェンのオルニチン、リジン及びアルギニン塩は、例えば1981年7月21日付で発行されたBruzzezeらの米国特許第4,279,926号明細書で開示されている。イブプロフェンリジン錠剤の製造方法は、1992年3月19日付で公開されたEP第505,180号明細書で開示されている。

イブプロフェンのラセミ混合物とカフェインとの併用は、例えば1984年8月7日付で発行されたSunshineらの米国特許第4,464,376号明細書で開示されている。交感神経興奮アミン類を含有した咳／感冒医薬組成物の製造における、イブプロフェンと、他のそれより新しい非ステロイド系抗炎症剤（即ち、

アスピリン、アセトアミノフェン及びフェナセチンを除く）との使用は、例えば1985年11月12日付で発行されたSunshineらの米国特許第4,552,899号明細書で開示されている。S（+）形のイブプロフェンの使用は、例えば1989年7月25日付で発行されたSunshineらの米国特許第4,851,444号明細書で、1992年4月16日付で公開されたGatesらのWO第9,205,783号明細書では抗ヒスタミン剤との併用について開示されている。

本発明者らは、カフェインと共にプロピオン酸NSAIDのあるアミノ酸塩を含む選択された組成物が改善された鎮痛及び／又は抗炎症効果を更に与えること

を発見した。

したがって、本発明の目的は痛み及び／又は炎症の治療のためのこのような組成物及び方法を提供することである。

発明の要旨

本発明は：

- a. 鎮痛及び抗炎症上有効な量のプロピオン酸NSAIDのアミノ酸塩、及び
- b. 鎮痛応答の開始を早めてそれを高めるために十分な量のカフェイン

を含んだ組成物の安全有効量をヒト又はそれより下等の動物に投与することからなる、治療の必要なヒト又はそれより下等の動物において持続性の、高い鎮痛応答を発揮させる方法に関する。

本明細書で用いられるすべてのパーセンテージ及び比率は、他で指摘されないかぎり、重量による。

発明の具体的な説明

本発明は、イブプロフェンリシネートと、鎮痛応答の開始を早めてそれを高めるために十分な量のカフェインを含んだ組成物の安全有効量をヒト又はそれより下等の動物に投与することからなる、治療の必要なヒト又はそれより下等の動物において持続性の、高い鎮痛応答を発揮する組成物及び方法に関する。

“アミノ酸塩”という用語は、一級、二級、三級及び四級アミンの薬学上許容される有機無毒性塩基、天然置換アミンを含めた置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばトリエチルアミン、トリプロピルアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、リジン、オルニチン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N-エチルピペリジン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグリカミン、テオブロミン、プリン類、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂等から誘導された塩に関する。

本発明の組成物で有用な非ステロイド系抗炎症剤のプロピオン酸誘導体は当業者に周知であり、例えば1985年11月12日付で発行されたSunshineらの米国特許第4,552,899号明細書で開示されており、これは参考のため本明

細書に組み込まれる。非ステロイド系抗炎症剤の化学構造、合成、副作用等の詳細な開示については、Anti-inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, K. D. Rainsford, Vol. I-III, CRC Press, Boca Raton (1985) 及び Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology, I. R. A. Scherrerら, Academic Press, New York (1974) を含めた標準テキストが参照され、それら双方とも参考のため本明細書に組み込まれる。

本発明の組成物で有用な好ましい非ステロイド系抗炎症剤には、イブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェン及びチアプロフェニックのようなプロピオン酸誘導体のアミノ酸塩がある。これら非ステロイド系抗炎症剤の混合物も用いてよい。これらのプロピオン酸NSAIDの中では、イブプロフェン、ナプロキセン及びケトプロフェンが最も好ましい。

本発明で使用上最も好ましいのはこれらNSAID塩のS (+) 異性体である。本発明の鎮痛剤に適用される“S (+)”という用語は、本発明のアミノ酸塩誘導体の右旋性又はS (+) 異性体を包含した意味である。用語“S (+)”と共に用いられる“R (-) 対掌体を実質上含まない”という表現は、S (+) エナンチオマーが望ましい開始早期化及び高い鎮痛効果を発揮する上でそのR (-) 対掌体を実質上含まないことを意味する。現実的に言えば、これは活性成分が少なくとも90重量%のS (+) エナンチオマーと10重量%以下のR (-) エナンチオマーを含有していることを意味する。好ましくは、S (+) エナンチオマー対R (-) エナンチオマーの重量比は20:1以上、更に好ましくは97:3以上である。最も好ましくは、S (+) エナンチオマーは99重量%以上であって、R (-) エナンチオマーを含まず、即ちS対Rの重量比は大体99:1又はそれ以上である。

イブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、インドプロフェン、ピル

プロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェン及びチアプロフェニックのアミノ酸塩の安全有効量は、通常約7.5～約1000mgの範囲であり、それらの酸誘導体対応部分と通常同様である。これら薬剤の有用な投与量はThe Physicians' Desk Reference, 47th Edition(1993)及び1985年11月12日付で発行されたSunshineらの米国特許第4,552,899号明細書でみることができ、それら双方が参考のため本明細書に組み込まれる。

例えば、本発明の組成物で用いられるイブプロフェンのアミノ酸塩の安全有効量は、通常約50～約800mg、好ましくは約50～約400mg、更に好ましくは約50～約200mg、最も好ましくは約50～約100mgの範囲である。本発明の組成物で用いられるフルピプロフェンのアミノ酸塩の安全有効量は、通常

約12.5～約300mg、好ましくは約12.5～約200mg、更に好ましくは約12.5～約100mg、最も好ましくは約12.5～約50mgの範囲である。本発明の組成物で有用なケトプロフェンのアミノ酸塩の安全有効量は、通常約5～約100mg、好ましくは約5～約75mg、更に好ましくは約5～約50mg、最も好ましくは約5～約25mgの範囲である。通常、これら薬剤のS(+)異性体の量はラセミ混合物の量の約半分である。

好ましくは、本発明の医薬組成物は、約10:1～約1:10、好ましくは約5:1～約1:5、最も好ましくは約2:1～約1:5の比率で、鎮痛剤及びカフェインを含んでいる。

錠剤、ゲルカップ、カプセル、顆粒、ロゼンジ及びバルク粉末のような固体形と、シロップ及び懸濁液のような液体形を含めた様々な経口剤形が使用できる。これらの経口剤形は安全有効量、通常少くとも約5%の活性成分を含有している。固体経口剤形は、好ましくは約5～約95%、更に好ましくは約10～約95%、最も好ましくは約25～約95%の活性成分を含有している。液体経口剤形は、好ましくは約1～約50%、更に好ましくは約1～約25%、最も好ましくは約3～約10%の活性成分を含有している。

錠剤は、適切な結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、保存剤及

び流動誘導剤を含有させて、圧縮、すりこみ、腸溶性コート、糖衣化、フィルムコート又はマルチ圧縮することができる。

液体経口剤形には、適切な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁剤、希釈剤、甘味剤、味覚遮断剤、着色剤及び香味剤を含有した、水性及び非水性溶液、エマルジョン、懸濁液と、非沸騰性顆粒から再調製される溶液及び／又は懸濁液がある。経口剤形を処方するために用いられる、薬学上許容されるキャリア及び賦形剤の具体例は、1975年9月2日付で発行されたRobertの米国特許第3,903,297号明細書で記載されており、これは参考のため本明細書に組み込まれる。固体経

口剤形を作るための技術及び組成物は、Marshall, 'Solid Oral Dosage Forms', Modern Pharmaceutics, Vol.7 (Banker and Rhodes, editors), 359-427 (1979) で記載されており、これは参考のため本明細書に組み込まれる。錠剤（圧縮及び成形）、カプセル（硬質及び軟質ゼラチン）及び丸剤を作るための技術及び組成物は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980) で記載されており、これは参考のため本明細書に組み込まれる。

液体経口剤形を製造する上で、活性成分は慣用的調剤実務に従い水性ベースで経口上許容される製剤キャリア中に配合される。“水性ベースで経口上許容される製剤キャリア”とは、全部又は主要溶媒分が水であるものをいう。典型的キャリアには単純な水性溶液、シロップ、分散液及び懸濁液と、水中油型のような水性ベースエマルジョンがある。最も好ましいキャリアは、適切な懸濁剤を含有した水性ビヒクル中における医薬組成物の懸濁液である。適切な懸濁剤にはアビセル (Avicel) RC-591 (FMC市販の微結晶セルロース／カルボキシメチルセルロースナトリウム混合物)、グアーガム等がある。このような懸濁剤は当業者に周知である。本発明の組成物中における水の量は活性成分の全重量及び容量と他の任意非活性成分に応じてかなり広範囲にわたるが、最終組成物の重量に基づく全水分含有率は通常約20～約75重量／容量%、好ましくは約20～約40%の範囲である。

水自体でキャリア全体を構成してもよいが、典型的液体処方物では、組成物中

への香油等のような非水溶性成分の溶解及び配合を助けるために、共溶媒、例えばプロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール溶液等を含有していることが好ましい。したがって、一般的には、本発明の組成物は、好ましくは約5～約25容量/容量%、最も好ましくは約10～約20容量/容量%の共溶媒を含有している。

本発明の組成物は、場合により1種以上の他の公知の治療剤、特に咳/感冒製

剤で常用されるもの、例えばデキストロメトルファン、クロフェジアノール、カルベタペンタン、カラミフェン、ノスカピン、ジフェンヒドラミン、コデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ホミノベン、それらの薬学上許容される塩のような咳抑制剤；グアヤコール酸グリセリル、テルピン、塩化アンモニウム、N-アセチルシステイン、ブロムヘキシン、アンブロキソル、それらの薬学上許容される塩のような去痰剤又は粘液溶解剤；クロルフェニラミン、ブロムフェニラミン、d-クロルフェニラミン、d-ブロムフェニラミン、トリプロリジン、ドキシルアミン、トリペレナミン、シプロヘプタジン、カルビノキサミン、プロモジフェンヒドラミン、フェニндаミン、ピリラミン、アザタジン、それらの薬学上許容される塩のような抗ヒスタミン剤と、アクリバスチン、AHR-11325、フェニндаミン、アステミゾール、アゼラスチン、セチリジン、エバスチン、ケトチフェン、ロドキサミド、ロラチジン、レボカバスチン、メキタジン、オキサトミド、セタスチン、タジフィリン、テメラスチン、テルフェナジン、それらの薬学上許容される塩を含めた非鎮静抗ヒスタミン剤を含有していてもよい；これらすべての成分とそれらの許容される投与量範囲は以下で記載されている：1988年11月8日付で発行されたSunshineらの米国特許第4,783,465号、1986年10月28日付で発行されたSunshineらの米国特許第4,619,934号明細書；これらは参考のため本明細書に組み込まれる。テオフィリン及びアルブテロールのような気管支拡張剤と、アセトアミノフェン及びアスピリンのような他の鎮痛剤も有用である。高度に好ましい任意成分はカフェインであり、これは約10～約50%のレベルで存在することが好ましい。

薬剤師業界で周知の他の任意成分、例えば嗜好に合う快適な外観の最終製品を

提供するための天然又は人工甘味剤、香味剤、着色剤等と、貯蔵寿命を伸ばして高めるための酸化防止剤、例えばブチル化ヒドロキシアニソール又はブチル化ヒドロキシトルエン、及び保存剤、例えばメチルもしくはプロピルパラベン又は安息香酸ナトリウムも、これらの成分について通常知られる量で含有させてよい。

治療方法

投与される医薬組成物の量はその処方物内にある活性成分の％に依存しており、1回分当たりに要求されるイブプロフェン及びカフェインといずれか任意の成分、例えばうっ血除去剤、去痰剤及び／又は抗ヒスタミン剤の量、安定剤、放出特性と他の薬学的パラメーターの関数である。

通常約1～約50mg/kg/日、好ましくは約2～約30mg/kg/日、最も好ましくは約3～約20mg/kg/日の医薬組成物が本明細書で記載されたように投与される。この量は1回で、又は好ましくは複数回（2～6回）に分けて反復して投与しても、あるいは治療クールにわたり徐放的に投与してもよい。通常、本発明の医薬組成物の各個別投与量は約1～約25mg/kg、好ましくは約2～約15mg/kg、最も好ましくは約3～約10mg/kgの範囲である。経口投与用の典型的な単位剤形は、通常約50～約2000mg、好ましくは約100～約600mg、最も好ましくは約100～約400mgのイブプロフェンと、約25～約200mg、好ましくは約50～約200mg、最も好ましくは約50～約100mgのカフェインを含んでいる。上記より多い投与量も鎮痛軽減を与える上で有効であるが、有害な副作用を防止するためにいかなる薬物に関しても一部の個体で注意が払われねばならない。

下記例は必須及び任意双方の成分が混合された本発明の態様について示している。

例I

経口投与用の硬質ゼラチンカプセル組成物は、下記成分を混合することにより製造する：

成分

量

イブプロフェンリシネート	200mg
カフェイン	100mg

選択されたカプセルサイズに合った適量のラクトースと共に活性成分を摩砕する。

治療に必要なヒトへの上記カプセル1又は2個の投与で、改善された鎮痛及び／又は抗炎症効果を示す。

例II

経口投与用の硬質ゼラチンカプセル組成物は、下記成分を混合することにより製造する：

<u>成分</u>	<u>量</u>
ナプロキセンリシネート	200mg
アステミゾール	5mg
カフェイン	50mg
グアヤコール酸グリセリル	100mg

選択されたカプセルサイズに合った適量のラクトースと共に活性成分を摩砕する。

治療に必要なヒトへの上記カプセル1又は2個の投与で、改善された鎮痛及び／又は抗炎症効果を示す。

例III

経口投与用の液体組成物は、下記成分を混合することにより製造する：

<u>成分</u>	<u>%W/V</u>
ケトプロフェンリシネート	1.00
カフェイン	1.00
アルコール（95%）	25.000
プロピレングリコール	25.000
クエン酸ナトリウム	2.000
クエン酸	0.250
液体糖（単純シロップ）	25.00

グリセリン	7.000
着色剤	0.008
フレーバー	0.500
精製水	qs 100.000

精製水（最終バッチ容量の約10%）をライトニン(lightnin's)ミキサー装備のバッチ容器中に注ぐ。クエン酸ナトリウム、クエン酸及びカフェインを連続して加え、攪拌しながら溶解させる。次いでグリセリン及び液体糖を加える。別の容器で、着色剤を精製水（最終バッチ容量の約0.5%）に加える。次いでこの着色剤溶液を最初のバッチ容器に加える。別の容器で、ケトプロフェンリシネートを攪拌しながらアルコールに加える。プロピレングリコール及びフレーバーをこのアルコールプレミックスに加え、得られた混合液を均一になるまで攪拌し、その後最初の容器に加える。残りの精製水を得られた混合液に加えて、攪拌する。

治療に必要なヒトへの10～20ml（2～4さじ）の投与で、改善された鎮痛及び／又は抗炎症効果を示す。

例IV

経口投与用の液体組成物は、下記成分を混合することにより製造する：

成分	%W/V
イブプロフェンアルギニネート	1.00
カフェイン	1.00
マレイン酸クロルフェニラミン	0.02
プソイドエフェドリンHCl	0.30
アルコール（95%）	25.00
プロピレングリコール	25.00
クエン酸ナトリウム	2.00
クエン酸	0.25
液体糖（単純シロップ）	25.00
グリセリン	7.00

着色剤	0.008
フレーバー	0.50
精製水	qs 100.00

精製水（最終バッチ容量の約10%）をライトニンミキサー装備のバッチ容器中に注ぐ。クエン酸ナトリウム、クエン酸、プソイドエフェドリンHCl及びマレイン酸クロルフェニラミンを連続して加え、攪拌しながら溶解させる。次いでグリセリン及び液体糖を加える。別の容器で、着色剤を精製水（最終バッチ容量の約0.5%）に加える。次いでこの着色剤溶液を最初のバッチ容器に加える。別の容器で、イブプロフェンアルギニネートを攪拌しながらアルコールに加える。プロピレングリコール及びフレーバーをこのアルコールプレミックスに加え、得られた混合液を均一になるまで攪拌し、その後最初の容器に加える。残りの精製水を得られた混合液に加えて、攪拌する。

治療に必要なヒトへの10～20ml（2～4さじ）の投与で、改善された鎮痛及び／又は抗炎症効果を示す。

例V

経口投与用の液体組成物は、下記成分を混合することにより製造する：

成分	%W/V
S（+）イブプロフェンリシネート	1.00
カフェイン	1.00
プソイドエフェドリンHCl	0.30
マレイン酸クロルフェニラミン	0.02
デキストロメトルファンHBr	0.15
アルコール（95%）	25.00
プロピレングリコール	25.00
クエン酸ナトリウム	2.00
クエン酸	0.25
液体糖（単純シロップ）	25.00
グリセリン	7.00

着色剤	0.008
フレーバー	0.50
精製水	qs 100.00

精製水（最終バッチ容量の約10%）をライトニンミキサー装備のバッチ容器中に注ぐ。クエン酸ナトリウム、クエン酸、プソイドエフェドリンHCl及びマレイン酸クロルフェニラミンを連続して加え、攪拌しながら溶解させる。次いでグリセリン及び液体糖を加える。別の容器で、着色剤を精製水（最終バッチ容量の約0.5%）に加える。次いでこの着色剤溶液を最初のバッチ容器に加える。別の容器で、S（+）イブプロフェンリシネート及びデキストロメトルファンHBrを攪拌しながらアルコールに連続的に加える。

プロピレングリコール及びフレーバーをこのアルコールプレミックスに加え、得られた混合液を均一になるまで攪拌し、その後最初の容器に加える。残りの精製水を得られた混合液に加えて、攪拌する。

治療の必要なヒトへの10～20ml（2～4さじ）の投与で、改善された鎮痛及び／又は抗炎症効果を示す。

【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 94/09582

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/52 //(A61K31/52, 31:19)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO,A,94 07471 (MERCK & CO., INC) 14 April 1994 see abstract see page 3, line 12-16 ---	1-5,7
X,P	WO,A,94 16703 (MERCK & CO., INC) 4 August 1994 see page 2, line 19 - line 24 ---	1,7
X,P	WO,A,94 14449 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 7 July 1994 see page 5, line 21-34 see claims 1-5 ---	1-7,9,10
Y	EP,A,0 136 470 (MERCKLE GMBH) 10 April 1985 see abstract ---	1-3
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
28 November 1994		12. 12. 94
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Leherte, C

Form PCT/ISA/210 (revised sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. AI Application No
PCT/US 94/09582

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US,A,4 994 604 (MERCK & CO., INC.) 19 February 1991 see column 1, line 22 - line 25 ----	1-5,7
Y	WO,A,91 06295 (SEPRACOR INC.) 16 May 1991 see claims 6,7 ----	1-5
Y	WO,A,84 00487 (RICHARDSON-VICKS, INC.) 16 February 1984 see page 13, line 7-11 -----	1-5,7

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1993)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inventor J Applicant No

PCT/US 94/09582

Patent documents cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9407471	14-04-94	AU-B- 5132893	26-04-94
WO-A-9416703	04-08-94	AU-B- 5995094	15-08-94
WO-A-9414449	07-07-94	AU-B- 5899394	19-07-94
EP-A-0136470	10-04-85	DE-A- 3328401	21-02-85
		CA-A- 1234050	15-03-88
		DE-A- 3475691	26-01-89
		JP-A- 60064918	13-04-85
		US-A, B 4593044	03-06-86
US-A-4994604	19-02-91	EP-A- 0437369	17-07-91
		JP-A- 4253941	09-09-92
WO-A-9106295	16-05-91	AU-A- 6758990	31-05-91
WO-A-8400487	16-02-84	US-A- 4420483	13-12-83
		AT-B- 389051	10-10-89
		AU-B- 560092	26-03-87
		AU-A- 1828783	23-02-84
		BE-A- 897355	14-11-83
		CA-A- 1217428	03-02-87
		CH-A- 659946	13-03-87
		DE-C- 3390114	05-07-90
		DE-T- 3390114	10-01-85
		FR-A, B 2530468	27-01-84
		GB-A, B 2132891	18-07-84
		JP-B- 1024131	10-05-89
		JP-T- 59501413	09-08-84
		NL-B- 190923	01-06-94
		NL-T- 8320239	01-06-84
		SE-B- 466889	27-04-92
		SE-A- 8401537	20-03-84

Form PCT/ISA/28 (patent family search) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶		識別記号	序内整理番号	F I	
A 6 1 K	31/195		9455-4C	A 6 1 K	31/195
	31/205		9455-4C		31/205
	31/38		9454-4C		31/38
	31/40		9454-4C		31/40
	31/405		9454-4C		31/405
	31/415		9454-4C		31/415
	31/42		9454-4C		31/42
	31/44	A B M	9454-4C	31/44	A B M
	31/445	A B N	9454-4C	31/445	A B N
	31/485		9454-4C	31/485	
	31/495		9454-4C	31/495	
	31/50		9454-4C	31/50	
	31/505	A C H	9454-4C	31/505	A C H
	31/54		9454-4C	31/54	
	31/55	A E M	9454-4C	31/55	A E M
	45/06	A B E	8415-4C	45/06	A B E